

Würzburg, 4959

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

ÜBER DIE WIRKUNG VON OLEANDOMYCIN
AUF FAKTOREN DER BLUTGERINNUNG

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Barbara Beck
aus Berlin

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Würzburg 1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0164

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

ÜBER DIE WIRKUNG VON OLEANDOMYCIN
AUF FAKTOREN DER BLUTGERINNUNG

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Barbara Beck
aus Berlin

Würzburg 1959

Referent: Professor Dr. med. W. Künzer

Korreferent: Professor Dr. med. J. Ströder

Tag der Promotion: 29.7. 59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

A:	Einleitung	1
B:	Literaturübersicht	2
C:	Eigene Untersuchungen	8
	a) Problemstellung	8
	b) Versuchsanordnung	9
	c) Methodik	9
D:	Ergebnisse	11
E:	Diskussion	13
F:	Zusammenfassung	14
	Tabellen 1 - 7	15 - 20
G:	Literaturverzeichnis	I - VI

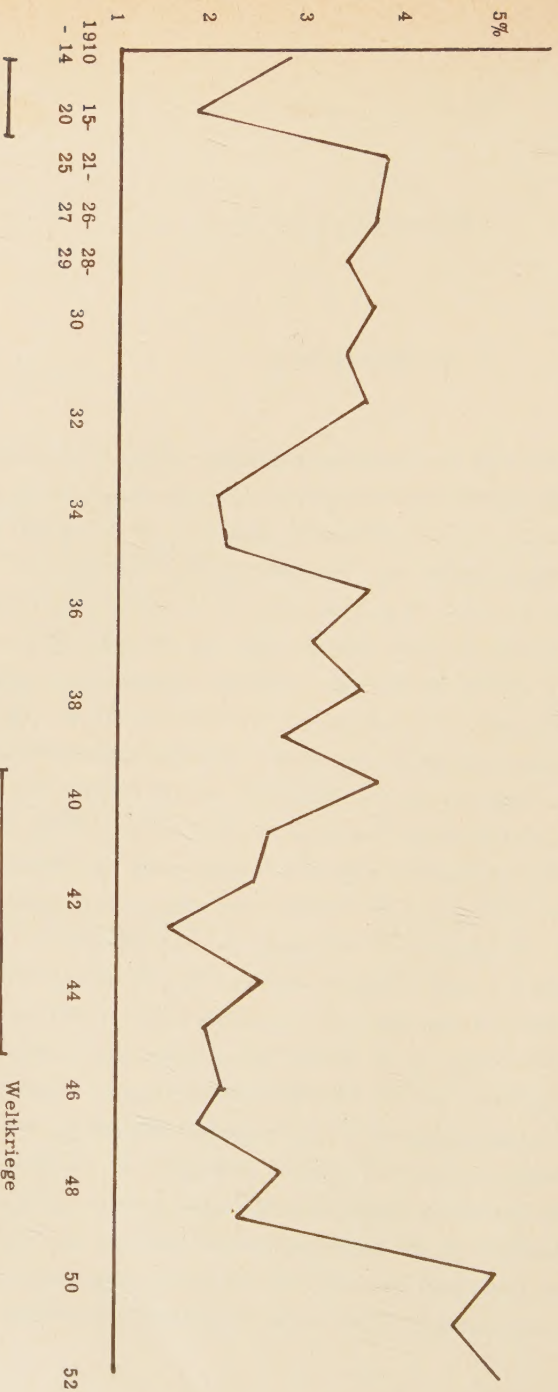
EINLEITUNG

Verschiedene statistische Zusammenstellungen lassen in den letzten Jahren eine Zunahme thromboembolischer Ereignisse erkennen. Soweit es sich hierbei um Aussagen auf Grund von Sektionsbefunden handelt, z. B. STAEMMLER (56), wird man sich ihrer Beweiskraft nicht entziehen können. Daß für eine Zunahme thromboembolischer Ereignisse verschiedene Faktoren angeschuldigt werden können und auch müssen, geht aus nachstehender Aufstellung hervor. (Abb. I) Ohne Zweifel ist die sehr auffällige Zunahme thromboembolischer Ereignisse gerade während eines Zeitraumes, in dem man mit der spezifischen Thromboembolie-Therapie große Fortschritte in der Bekämpfung dieser Erkrankung erzielen konnte, bemerkenswert. OCHSNER und DE BAKEY (45) haben auf dem 13. Internationalen Chirurgen-Kongress hierfür in erster Linie die zunehmende Verwendung der Antibiotica verantwortlich gemacht. Sie konnten sich hierbei auf eine Reihe von Untersuchungen stützen, die eine thromboplastische Wirkung der Antibiotica - es handelte sich bis dahin im wesentlichen um das Penicillin und das Streptomycin - nachzuweisen schienen. Eine derartige Erklärung für die zunehmende Thrombose- und Embolie-Frequenz wurde jedoch nicht allgemein anerkannt und bezweifelt. (z. B. LONG (32)). Soweit eine Zunahme beobachtet werden konnte, muß man sich mit FRIEDRICH (15) fragen, ob nicht die Infektion als solche, die Veranlassung einer antibiotischen Behandlung, hier als das ursächliche thromboemboliefördernde Moment anzusehen ist. Da man aber beobachten konnte, daß bei schweren Infektionen von seiten der Gerinnungsphysiologie darauf kein Einfluß besteht, da die Faktoren in ihrer Aktivität nach Gaben von Antibiotica herabgesetzt sind, liegt vielmehr die Vermutung nahe, daß durch die allgemeine Kreislaufbeanspruchung, durch weite und geschädigte Gefäße, ein throm-

Abb. I

Tödliche Lungenembolien im Sektionsmaterial der Pathologischen Anstalt Basel
(Erwachsene über 20 Jahre)

Rund 30 000 Sektionen, durchschnittlich etwa 3% tödliche Lungenembolien.



Weltkriege

Sulfonamide

Antibiotica

Anticoagulantia

boembolieförderndes Element auftreten kann. STRÖDER und KÜNZER (57) beobachteten bei zahlreichen Infektionskrankheiten eine Abnahme von Gerinnungsfaktoren der ersten Phase, die der Schwere der Erkrankung weitgehend parallel lief, ohne daß dabei Zeichen einer haemorrhagischen Diathese zu erkennen waren. Diese Untersucher führen die Verminderung von Gerinnungsfaktoren im Verlaufe von Infektionskrankheiten auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion zurück.

Die Bemühungen, die Wirkung der Antibiotica auf die Blutgerinnung aufzuklären, wurden in der Folgezeit nicht minder intensiv fortgesetzt, und wir überblicken heute eine große Anzahl von Untersuchungen, die allerdings zum Teil zu direkt diametral entgegengesetzten Ergebnissen gelangen. Soweit Literaturberichte und einschlägige Arbeiten eingesehen werden konnten, seien sie im folgenden zitiert und die Untersuchungsergebnisse mitgeteilt.

LITERATURÜBERSICHT

1. Beobachtung gerinnungsfördernder Einflüsse der Antibiotica.

MOLDAVSKY, HASSELBROCK und CATENO (43) fanden bei peroraler und intramuskulärer Verabreichung von Penicillin eine Gerinnungsbeschleunigung. Tierexperimentelle Untersuchungen von MACHT und OSTRO (35) ergaben ebenso wie beim Menschen eine Verkürzung der Gerinnungszeit; bei hämophilen Patienten war kein Einfluß zu beobachten. Eine Gerinnungsbeschleunigung fanden des weiteren DOLKART, DE TAKATS und HALPERN (11), sowie PELZ (47), der das Penicillin sogar als Hämostypticum bei Tonsillektomie benutzte. BOGI und FERRARI (5) konnten im Tierversuch (Kaninchen) nach Penicillin-Injektion eine Verkürzung der Gerinnungszeit für mehr als eine Woche nachweisen und diesen Effekt durch Reinjektion reproduzieren. Allerdings haben in vitro-Versuche von JUCH (24) ergeben, daß bei sehr hohen Konzentrationen von 35 000 E/ml Natriumpenicillin die Gerinnung verzögert und bei höherer Konzentration aufgehoben wird.

Penicillin-Kalzium soll nach diesen Untersuchungen in einer Konzentration bis zu 7 500 E/ml sogar die Gerinnung beschleunigen, vermutlich infolge des Kalziumgehaltes. Die gerinnungshemmende Wirkung trat hier bei 10 000 E/ml auf. MACHT (33) fand eine Verkürzung der Gerinnungszeit durch amorphes Penicillin bereits nach 15 - 30 Minuten nach Injektionen, für die Dauer von einigen Stunden, mit Maximum einer Stunde nach Injektion. Natrium-Penicillin hatte eine geringere Wirkung. Von den vier kristallinen Penicillinen war Pc. X am meisten wirksam, in absteigender Folge K, G, F. Für Streptomycin fand MACHT (33) eine deutlich anhaltende Verkürzung der Gerinnungszeit. Hier findet sich auch der nur noch theoretisch interessante Hinweis auf die Korrekturmöglichkeit exzessiver Prothrombinzeitverlängerung durch Penicillin.

Nach den Untersuchungen von ZAHNERT (67) kommt es nach Penicillin bzw. Streptomycin-Verabreichung zu einer Erhöhung des Faktors V. CACCIAVILLANI und CANORA (7) fanden bei ihren Tuberkulose-Kranken im Zuge der Streptomycinbehandlung in 70 % der Fälle eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit. Nach Verabreichung von 250 mg bei einem Körpergewicht von 70 kg tritt diese Wirkung bereits 15 Minuten nach der Injektion auf, hat ein Maximum von 30 Minuten und klingt nach 6 Stunden ab. Die Prothrombinzeit verhielt sich analog; also auch hier kam es zu einer Verkürzung. GABLER (16) hält die Vermehrung der Thrombozytenzahl bei Lungentuberkulose unter Streptomycinbehandlung für bedeutsam.

MACHT und FARKAS (34) konnten im Tierexperiment und bei Untersuchungen am Menschen nach peroraler Gabe von Aureomycin eine Verkürzung der Gerinnungszeit bei unveränderter Prothrombinzeit feststellen. Analoge Befunde erheben WAISBREN und GLICK (62). In vitro stellten diese Autoren eine Heparinverarmung im Serum fest.

INNERFIELD, ANGRIST, BENJAMIN und KANEGIES (23) fanden bei unbeeinflusster Prothrombinzeit eine Verkürzung der Gerinnungszeit, die mit einer Verdoppelung der Serum-Acceleratorglobulin-Konzentration einherging. SHAPSE und WRIGHT (54) stellten eine Verkürzung der Gerinnungszeit nach Aureomycin-gabe fest. SARTORI (50) sah im Gegensatz zur Verkürzung der Heparinzeit und

Spontangerinnungszeit beim Menschen nach Aureomycin keine analoge Wirkung des Achromycins. TSVRENIS und KARALI (61) fanden nach Penicillin, Streptomycin und Chloromycetin eine Verkürzung der Gerinnungszeit sowie der Heparinzeit bis auf 50 % - offenbar in Parallele zur Blutkonzentration um die 3. - 6. Stunde nach Applikation. Prothrombinzeit und Fibrinogenspiegel wurden nicht beeinflusst. Auch diese Autoren plädieren für eine Ausnutzung der gerinnungsfördernden Wirkung bei kleinen Eingriffen.

2. Beobachtung gerinnungshemmender Einflüsse der Antibiotica.

LEWITUS (30) sah bei 94 % seiner Patienten eine Abnahme der Prothrombinaktivität nach Penicillingaben bis auf 50 - 60 % der Norm. Sehr interessante Untersuchungen von HERFORT und STANDARD (19) ergaben im Zuge einer Streptomycinbehandlung (14 Tage lang 3 g) parallel mit der Abnahme der Stuhlbakterien eine Verlängerung der Prothrombinzeit beim Menschen. Der Gipfel der Hypoprothrombinämie wurde nach 1 - 7 Tagen erreicht. Mit Wiederanstieg der Keimzahl kam es zur Normalisierung der Prothrombinzeit. Intravenöse Streptomycingaben (0,2 - 1 mg/kg) bedingten nach DONATELLI und PASQUIUCCI (12) keinerlei Veränderung in den Gerinnungsverhältnissen bei Kaninchen, Meerschweinchen und Katzen. Bei 5 - 40 mg/kg kam es zu einer Verkürzung und bei Dosen von 50 mg/kg zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit. Eine Verlängerung der Gerinnungszeit nach Aureomycin fanden auch MENGHINI (40), GALT und HUNTER (17). Nach QUIVY (48) kam es nach Aureomycin und Streptomycin zu regelmäßiger Verzögerung der Gerinnungszeit beim Hund, wobei aber die Streptomycinwirkung schwächer zu sein schien. BRAUDE, DAVEY und SIEMIENSKI (6) fanden nach Streptomycin, Penicillin, Terramycin und Neomycin in vitro nur dann eine gerinnungshemmende Wirkung, wenn höhere als in vivo erreichbare Konzentrationen verwandt wurden. Nach den Untersuchungen von MLCZOCH und VINAZZER (42) kommt dem Fibrinogen unter den Eiweißkörpern die größte Affinität zu den Antibiotica zu. Die Verzögerung der Gerinnung käme hiernach durch eine Reaktion zwischen den Antibiotica und dem Fibrinogen zustande. BERTRAND und QUIVY (4) fanden für Streptomycin und Aureomycin eine Hemmwirkung auf die Thrombo-kinase. WITTE, BÜNTE und KIMBEL (64) konnten nach 8-wöchiger Terramycin-

Verabreichung (100 mg/kg) bei der Ratte eine Verlängerung der Spontangerinnungszeit um 50 % mit Zunahme der Prothrombinzeit feststellen. Die Faktor VII- und V-Konzentration wurde auf die Hälfte reduziert. Zwei Wochen nach Absetzen des Terramycins näherten sich die Befunde wieder der Norm. Vitamin K konnte dies nicht beheben. Offenbar liegt eine Störung der Prothrombinsynthese vor, die nichts mit einem Vitamin-K-Mangel zu tun hat.

3. Keine oder keine sichere Beeinflussung der Blutgerinnung durch Antibiotica.

Während die vorstehend angeführten Autoren entweder sicher gerinnungsfördernde oder gerinnungshemmende Einflüsse der Antibiotica feststellen konnten, ergaben die Untersuchungen einer Reihe von Autoren keine eindeutigen Ergebnisse, bzw. sie ließen eine Wirkung der Antibiotica auf die Blutgerinnung vermissen. So fanden HINES und KESSLER (20), LEWIS (29), WEINER, ZELTMACHER und SHAPIRO (63), TRIANTAPHYLLOPOULOS und WAISBREN (60), ROCCO und COLLINI (49), EINOLA und KALLIOMÄKI (13) keine gerinnungsfördernde Wirkung des Penicillins. INGRAM und ARMITAGE (22) fanden für Penicillin und Streptomycin keine sicheren Veränderungen, räumen aber die Möglichkeit einer geringfügigen Verkürzung der Heparinzeit ein. Ein mäßiger Anstieg des Fibrinogens um etwa 20 % wird als milde lebertoxische Wirkung des Streptomycins gedeutet.

KRISTENSON (26) fand ebenso wie ELSON (14) im Zuge der Streptomycinbehandlung Tuberkulöser keine Abweichung von Gerinnungs- und Prothrombinzeit gegenüber der Norm. Keine sichere Beeinflussung von Gerinnungszeit und Heparinzeit durch Aureomycin fanden LASSER, VERSAKOS und LOEWE (28), MILLER und BASS (41), LINDNER (31), PARKER und WRIGHT (46). Die Untersuchungen von SOROFF und ROSENAK (55) ergaben nach peroraler Aureomycinverabreichung keine gleichsinnigen und somit auch keine eindeutigen Rückschlüsse zulassenden Ergebnisse. Nach DEARING, MANN und NEEDHAM (9), BARNARD (3) sowie DIRNBERGER und WITTE (10) übt das Terramycin keine Wirkung auf die Blutgerinnung aus. Die letztgenannten Autoren lehnen auch für Leberkranke eine

charakteristische Beeinflussung von Prothrombin, Faktor V- und VII, Antithrombin und Heparininhibitor ab.

SARTORI (51) konnte durch intravenöse und intramuskuläre Verabreichung von Erythromycin keine signifikante Veränderung der Blutgerinnung beim Menschen feststellen. Zusätzliche Gaben von Penicillin, Streptomycin und Oxytetracyclin bedingen hier allerdings eine Verkürzung der Heparin- und der Spontangerinnungszeit.

4. Untersuchungen speziell das Kindesalter betreffend.

AXTRUP (2) berichtete aus der Kinderklinik in Lund (1947) über 3 Kinder, bei denen es im Zuge einer Penicillinbehandlung zum Absinken der Prothrombinwerte kam. In 2 Fällen traten Blutungen auf. In einem Falle war die Blutung Teilursache des Todes. Der Verf. rät daher zur Vorsicht bei Penicillinbehandlung im Kindesalter insbesondere wenn parallel damit Medikamente verordnet werden, die eine Blutungsbereitschaft fördern könnten, wie z. B. Salicylate. SEGAGNI und ARDITI (53) stellten in in vitro-Versuchen fest, daß Penicillin bis zu einer gewissen Konzentration gerinnungsfördernd, dann aber gerinnungshemmend wirke. In vivo waren diese Befunde ebenfalls zu bestätigen. Untersuchungen von MATIS und MAYER (39) ergeben ein analoges Verhalten auch für eine Reihe anderer Antibiotica. STRÖDER, KÜNZER und HERTFELDER (58) setzten Achromycin in vitro Blut- bzw. Plasmaproben von Kindern mit normalem und anomalem Gerinnungsverhalten zu. Sie fanden hierbei keinerlei Beeinflussung von Thromboplastinzeit, Heparinzeit und Rekalkifizierungszeit sofern das Antibioticum in Konzentrationen zugesetzt wurde, die den therapeutischen entsprechen. Erst bei höheren Konzentrationen, die etwa den 3-fachen der therapeutisch erzielten entsprechen, kam es zur Minderung der Faktorenaktivität, Verlängerung der Heparinzeit und Rekalkifizierungszeit.

5. Terrain-Änderung für Anticoagulantien durch Antibiotica.

Der erste Hinweis auf veränderte Dosierungserfordernisse (und damit eine veränderte Dicumaroltoleranz) findet sich wohl bei LEWITUS (30), der beobachtet hatte, daß bei kombinierter Dicumarol-Penicillin-Behandlung weniger Dicumarol erforderlich war als sonst. - Die Untersuchungen von WRIGHT (65), SCARRONE, BECK und WRIGHT (52) bestätigen einen geringen Dicumarolbedarf unmittelbar nach oder parallel mit Terramycin- oder Aureomycingaben.

Beobachtungen von MATIS und SCHEELE (38), die später von SARTORI (50) bestätigt werden konnten, sowie tierexperimentelle Untersuchungen WRIGHT und HAYDN (66) geben hierzu erstmals gewisse quantitative Anhaltspunkte.

6. Zusammenfassung.

Die Widersprüche in den Ergebnissen der zitierten Untersuchungen sind offenbar durch die komplexe Wirkung der Antibiotica bedingt, die Zusammenhänge hier noch nicht eindeutig geklärt. Soweit eine gerinnungsfördernde Wirkung festgestellt ist, mag sie durch Hemmung von körpereigenen Inhibitoren der Blutgerinnung zustande kommen. Bei Berichten über Zunahme bestimmter Gerinnungsfaktoren erhebt sich zumindest die Frage, ob die ihnen zugrunde liegenden Versuche und Reaktionen immer richtig gedeutet worden sind (MATIS (37)). Unsere Kenntnisse über die Wirkung der Antibiotica auf die Blutgerinnung lassen sich in ihren Auswirkungen auf die Anticoagulantienbehandlung nachweisen. Die sich hieraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen bedürfen hier keiner Erörterung. Auf sie ist in letzter Zeit mehrfach hingewiesen worden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a) Problemstellung

Wenn auch das Thromboembolie-Problem für die Kinderheilkunde nicht die Bedeutung hat, wie beispielsweise für die operativen Fächer oder die innere Medizin (hier insbesondere die Infektions- und Kreislauferkrankungen), so darf die Möglichkeit des Auftretens thromboembolischer Ereignisse nicht völlig außer Acht gelassen werden. Immerhin berichtete HAMBURGER (18) über 29 Fälle, ABESHOUSE (1) über 115 Fälle und HUTINEL (21) über 91 thromboembolische Komplikationen bei Kindern. DE CAMP, OCHSNER und DE BAKEY (8) beobachteten 35 thromboembolische Komplikationen innerhalb einer 12-Jahresperiode unter 180 300 Kindern, das sind 19 auf 100 000, während die Mortalität 16 auf 100 000 betrug. Es ist weiter festzustellen, daß die überwiegende Mehrzahl im ersten Lebensjahr auftritt, nämlich 98 (ABESHOUSE), 15 (HAMBURGER) und 18 (DE CAMP und Mitarb.) Die Hälfte der thromboembolischen Komplikationen trat im ersten Monat auf. Je älter die Kinder waren, desto größere Aussichten bestanden auf Wiederherstellung. - Ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber Erwachsenen-Thrombose ist der, daß periphere Thrombosen ohne Lungenembolie beim Erwachsenen selten, beim Kinde dagegen häufiger zum Tode führen (septische Thrombophlebitis, übergreifende Entzündung auf umliegendes Gewebe, Sinus Cavernosus-Thrombose).

Bei derartigen thrombotischen Prozessen ist eine Antibiotica-Behandlung direkt Voraussetzung für eine schnelle Heilung. Allein unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, ist die Untersuchung antibiotisch bedingter gerinnungsphysiologischer Veränderung beim Kind und Kleinkind von Wichtigkeit. Gelegentlich werden aber auch fulminante, sogenannte große tödliche Lungenembolien beobachtet (KNEPPER (25), MATIS (37), NAEGELI und MATIS (44)), die gewisse Analogien zu derartigen Ereignissen im Erwachsenenalter erkennen lassen. Andererseits ist auch die Bedeutung der hämorrhagischen Diathese im Kindesalter nicht geringer als im Erwachsenenalter.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, die Wirkung eines neuen Antibioticum, des Oleandomycin (Handelspräparat Romicil) auf die Blutgerinnung in vivo zu untersuchen.

b) Versuchsanordnung

Für die Untersuchungen wurden 23 Kinder im Alter von 10 Monaten bis zu 11 Jahren und 12 freiwillige Erwachsene ausgewählt, denen das Oleandomycin (Handelspräparat Romicil) aus therapeutischer Indikation zu verabreichen war.

Nachdem morgens vor der Behandlung die benötigte Menge Venenblut (5 ml Zitratblut und 2 ml Nativblut) entnommen worden war, begann die Romicilmedikation: 1000 mg pro Tag verteilt auf 4 Dosen. Die zweite Blutentnahme erfolgte 24 Stunden später, um auf diese Weise den Effekt einer kurzdauernden Verabreichung von Romicil zu erfassen. Mit der Blutentnahme nach weiteren 72 Stunden wurde die Wirkung einer längerdauernden Medikation erkannt und zugleich das Präparat abgesetzt. Nach weiteren 24 Stunden erfolgte die letzte Blutentnahme zum Nachweis eines eventuellen Dauereffektes.

c) Methodik

Bei allen Patienten wurden Heparinzeit (Heparintoleranz in vitro), Rekalzifizierungszeit, Thromboplastinzeit (Quick) und Prothrombinkonsumption bestimmt. In einigen Fällen wurde die Untersuchung der Faktoren V und VII und des Prothrombins angeschlossen. (Die Reagentien stammten von der Deutschen Hoffmann- La Roche). Voraussetzung einer verlässlichen Aussage ist, daß die Beurteilung des Romicileinflusses auf die Gerinnung nicht durch Tagesspontanschwan-
kungen gestört wird, was festgestellt wurde.

Heparinzeit (MARBET und WINTERSTEIN (36)):

0,5 ml Zitratblut und 0,5 ml Heparin-Chlorkalziumlösung (Konzentration 0,2 I. E. /ml) werden zusammengebracht. Durch dreimaliges Schütteln wird für

gute Durchmischung gesorgt. Die Röhrchen werden dann 1 Min. im Wasserbad hängen gelassen, weiter alle 15 sec herausgenommen und um 80 Grad geneigt. Das geschieht so lange bis die Gläschen um 180 Grad gedreht werden können, ohne daß Blut ausfließt. Die maximale Differenz bei Mehrfachbestimmungen zwischen den Werten darf 15 sec betragen. Die Gerinnungszeit macht normalerweise 135 sec aus.

Rekalzifizierungszeit (MARBET und WINTERSTEIN (36)):

In 2 Gläschen füllt man je 0,5 ml Zitratblut und gibt 0,5 ml Kalziumchloridlösung (m/40) hinzu. Einmaliges kräftiges Umschütteln sorgt für gute Verteilung. Die Gerinnungszeit beträgt normalerweise 90 bis 105 sec.

Thromboplastinzeit (MARBET und WINTERSTEIN (36)):

Zu 0,1 ml Zitratplasma werden 0,1 ml Kalziumchloridlösung und 0,1 ml Thromboplastin ("Roche") hinzugefügt. Die Ergebnisse der Gerinnungsbestimmung werden an einer Eichkurve abgelesen. Die Normalwerte liegen zwischen 70 und 100 %.

Prothrombinbestimmung (MARBET und WINTERSTEIN (36)):

Zu 0,9 ml NaCl-Lösung wird 0,1 ml Zitratplasma gefüllt. Daraus entnimmt man 0,1 ml und fügt 0,1 ml Testplasma (hergestellt aus Ochsenplasma und Menschenserum) hinzu. Danach wird 0,1 ml Kalziumchlorid und 0,1 ml Thromboplastin ("Roche") hinzugegeben. Die Normalwerte liegen zwischen 70 und 100 %.

Bestimmung von Faktor V (MARBET und WINTERSTEIN (36)):

Faktor V wird auf die gleiche Weise wie Prothrombin bestimmt, nur wird statt prothrombinfreien Testplasmas 0,1 ml Faktor V-freies Testplasma hinzugegeben (hergestellt aus gealtertem Menschenoxalatplasma). Die Normalwerte liegen zwischen 70 und 100 %.

Bestimmung von Faktor VII (MARBET und WINTERSTEIN (36)):

Zu 0,4 ml NaCl-Lösung werden 0,2 ml Zitratplasma hinzugefügt. Aus die-

sem Gemisch wird 0,1 ml entnommen und mit 0,1 ml Faktor VII-freiem Testplasma versetzt (Ro 1-8497/1 G 501265 "Roche"). Dazu wird 0,1 ml Kalziumchlorid und 0,1 ml Thromboplastin ("Roche") gefügt. Die Normalwerte liegen zwischen 60 und 100 %.

Bestimmung des Prothrombinverbrauchs.

Die Bestimmung entspricht der des Prothrombins, jedoch wird statt Zitratplasma Serum verwandt. Die Messung wird 24 Std. nach Gerinnungsbeginn durchgeführt. Man erwartet dann, daß nur noch sehr geringe Mengen an Prothrombin vorhanden sind.

Die Meßwerte der Einphasenbestimmungen waren mit einer Unsicherheit von weniger als $\pm 1\%$ reproduzierbar.

ERGEBNISSE

Zur Auswertung gelangen die Ergebnisse der Untersuchungen bei 22 Kindern und 11 Erwachsenen (Tab. 1-7). In den Tabellen wird die Verkürzung der Reaktionszeiten unter Romicileinfluß in % der Ausgangswerte aufgeführt. Da sich zwischen Kindern und Erwachsenen keine augenscheinlichen Unterschiede ergeben, werden alle Werte gemeinsam aufgeführt. Bei allen Versuchsreihen treten Verkürzungen der Gerinnungszeiten zutage.

Die Heparinzeit ist nach 24-stündiger Romicileinwirkung im Durchschnitt um 24 %, $\pm 3\%$ kürzer als vor der Medikation (Tab. 1). 2 Werte liegen zwischen 55 und 60 %, alle anderen machen weniger als 50 % aus. Nach 96 Stunden erreicht die Verkürzung im Mittel 30 % $\pm 4\%$. 6 Werte liegen zwischen 50 und 80 %, die anderen unter 50 %. Nach 120 Stunden macht die Verkürzung im Mittel nur noch 20 % $\pm 3\%$ aus. Hier liegt der höchste Wert bei 60 %, alle anderen Werte unter 50 %.

Die Rekalzifizierungszeit zeigt nach 24-stündiger Romicileinwirkung im Durchschnitt eine Verkürzung von 23 % $\pm 5\%$ gegenüber dem Ausgangs-

wert (Tab. 2). 3 Werte liegen zwischen 60 und 85 %, die anderen unter 50 %. Nach 96 Stunden macht die Verkürzung im Mittel $24 \% \pm 4 \%$ aus. 3 Werte liegen zwischen 50 und 80 %, alle anderen Werte unter 50 %. Nach 120 Stunden beträgt die Verkürzung im Mittel $19 \% \pm 3 \%$. Der höchste Wert liegt bei 68 %, alle anderen Werte machen nicht mehr als 40 % aus.

Die Prothrombinzeit im Serum ist nach 24-stündiger Romicileinwirkung im Mittel um $17 \% \pm 10 \%$ kürzer als vor der Medikation (Tab. 3). Die größte Abweichung liegt bei 66 %, 2 Werte liegen zwischen 45 und 55 %, alle anderen unter 40 %. Der 96-Stundenwert ist im Mittel um $20 \% \pm 2,5 \%$ verkürzt. Hier liegt der höchste Wert bei 77 %, 2 Werte liegen zwischen 50 und 60 %, alle anderen unter 40 %. Nach 120 Std. macht die Verkürzung des Mittelwertes $17 \% - 3,5 \%$ aus. 2 Werte dieser Reihe betragen 52 %, alle anderen liegen unter 50 %.

Die Quickzeit ist nach 24 Stunden im Mittel nur um $9 \% \pm 3 \%$ verkürzt (Tab. 4). Der höchste Wert liegt bei 30 %, alle anderen Werte liegen darunter. Nach 96 Std. beträgt die Verkürzung im Durchschnitt $6 \% \pm 1 \%$. Hier machen 2 Werte 20 %, alle anderen weniger aus. Nach 120 Stunden besteht eine Verkürzung von durchschnittlich $11 \% \pm 3 \%$. 3 Werte liegen bei 35 %, die anderen unter 30 %.

Die Prothrombinzeit zeigt nach 24-stündiger Romicileinwirkung eine Verkürzung von durchschnittlich $8 \% \pm 3 \%$ (Tab. 5). Der 96-Stundenwert liegt bei $11 \% \pm 3 \%$. Der 120-Stundenwert macht $9 \% \pm 1,5 \%$ aus.

Die Faktor V-Zeit ist nach 24-stündiger Romicileinwirkung um durchschnittlich $9 \% \pm 2 \%$ verkürzt (Tab. 6). Der 96-Stundenwert weist eine Verkürzung von $10 \% \pm 4 \%$ auf, der 120-Stundenwert von $9 \% \pm 2,5 \%$.

Die Faktor VII-Zeit zeigt nach 24-stündiger Romicileinwirkung im Mittel eine Verkürzung von $7 \% \pm 2 \%$ des Ausgangswertes (Tab. 7). Nach 96 Std. macht die Verkürzung im Durchschnitt $10 \% \pm 3,5 \%$, nach 120 Stunden $15 \% \pm 4,5 \%$ aus.

DISKUSSION

Es ist bekannt, daß die Antibiotica über ihren spezifischen antibakteriellen Effekt hinaus pharmakodynamische Wirkungen auf den menschlichen Organismus ausüben. STRÖDER und SIMON (59) haben zuerst derartige Wirkungen für Streptomycin beschrieben. KÜNZER, AMBS und SCHNEIDER (27) konnten zeigen, daß dieses Antibioticum ebenso wie Aureomycin und Chloromycetin auf das Hämoglobintrückbildungsvermögen menschlicher Erythrozyten hemmend wirkt. Die Wirkung der Antibiotica auf das Wachstum embryonaler Gewebe macht den Einfluß auf biochemische Vorgänge deutlich. (WHITEHILL, (63a)).

Die Untersuchungen von MATIS und MAYER (39) haben uns veranlaßt, die Wirkung des Antibioticums Oleandomycin (Handelspräparat Romicil) auf die Blutgerinnung zu studieren. Diese Autoren haben in Tierversuchen eine Verkürzung der Heparin - und Rekalzifizierungszeit gefunden. An gesunden Menschen glaubten die Autoren eine Schwächung der körpereigenen Inhibitoren der Blutgerinnung nachweisen zu können, so daß die Heparinzeit in vivo verkürzt wurde.

Unsere eigenen Untersuchungen, die an 22 Kindern und 12 Erwachsenen ausgeführt wurden, ergaben, daß bei therapeutischer Dosierung von Romicil die Heparinzeit, die Rekalzifizierungszeit, die Prothrombinverbrauchszeit und die Thromboplastinzeit signifikant verkürzt waren. Ebenso wurden die Prothrombinzeit, die Faktor V und VII-Zeit vermindert gefunden. Die Verkürzung aller von uns gemessenen Zeiten tritt bei normaler Dosierung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden ein, und zwar erreicht sie Werte, die sich während der Behandlung und auch 24 Stunden nach der Verabreichung des Medikamentes praktisch nicht mehr ändern. Grundsätzlich bestehen zwei Wege der Beeinflussung auf das Gerinnungspotential. Bei Einwirkung von Romicil könnten die fördernden Gerinnungsfaktoren vermehrt oder aber die körpereigenen Inhibitoren vermindert werden. Bedeutsam sind in diesem Zusammenhang die erwähnten Untersuchungen von MATIS und MAYER (39), die eine Hemmung auf körpereigene Inhibitoren nachgewiesen haben. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, daß Romicil zusätzlich die fördernden Gerinnungsfaktoren in ihrer Aktivität steigert.

Die Verkürzung der Prothrombinverbrauchszeit deutet auf hemmende Effekte auf die zur Thromboplastinbildung notwendigen Faktoren. Hier könnte man annehmen, daß die Faktoren (Plättchenfaktor 3 und die Faktoren VIII, IX, X u. a.) durch die Romicileinwirkung direkt in ihrer Aktivität vermindert worden sind oder aber die körpereigenen Inhibitoren aktiviert wurden. Möglicherweise laufen solche Vorgänge sogar nicht einzeln ab, sondern greifen ineinander über, was im Rahmen unserer Arbeit nicht weiter geklärt wurde.

Unsere Untersuchungen haben also gezeigt, daß es während der Romiciltherapie zu einer Steigerung der Gerinnungstendenz kommt. Für die Therapie von Infektionskrankheiten ist diese Nebenwirkung des Medikamentes jedoch deswegen von untergeordneter Bedeutung, weil im Verlaufe dieser Krankheiten meist eine Verminderung der Faktorenaktivität beobachtet wird und deshalb eine Verkürzung der Gerinnungszeiten eher zu einer Normalisierung führt (57). Eine Zugabe von gerinnungshemmenden Medikamenten zur Therapie mit Antibiotica - wie sie von einigen Autoren empfohlen wurde - ist daher nicht generell angezeigt. Darüber hinaus glauben wir aber auch, daß Romicil als Therapeuticum deswegen bei Kindern unbedenklich verabreicht werden kann, weil nicht anzunehmen ist, daß das Ereignis der Thromboembolie durch Zunahme der Gerinnungsaktivität allein eintritt, und weil man zum anderen bedenken muß, daß die von uns festgestellten Veränderungen absolut gesehen gering sind. Ein endgültiges Urteil kann nur auf Grund der klinischen Beobachtungen gefällt werden. Bisher aber besteht keinerlei Hinweis dafür, daß eine Therapie mit Romicil zu einer Häufung von Thrombosen geführt hätte.

ZUSAMMENFASSUNG

Oleandomycin (Handelspräparat Romicil) steigert in therapeutischer Dosis die Gerinnungstendenz des Blutes, was sich am klarsten in der Kürzung von Heparintoleranz - und Rekalzifizierungszeit ausdrückt, aber auch Quick-, Prothrombin-, Faktor V- und Faktor VII-Zeit betrifft. Im Gegensatz dazu steht das Verhalten des Restprothrombins im Serum, welches erhöht ist.

Tabelle 1

Heparinzeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1	57	67	59
2	25	38	28
3	29	50	17
4	58	61	40
5	11	43	39
6	40	28	49
7	--	30	21
8	3	41	1
9	34	51	31
10	10	79	4
11	23	1	1
12	10	3	46
13	14	17	4
14	11	5	15
15	2	48	25
16	25	43	17
17	28	57	60
18	31	44	39
19	25	--	47
20	26	32	33
21	14	4	38
22	27	17	5
23	22	28	20
24	30	21	1
25	21	38	13
26	44	20	1
27	20	44	3
28	23	33	6
29	5	25	17
30	19	2	7
31	26	31	3
32	25	21	11
33	5	19	3
34	4	--	4
	$24 \% \pm 3 \%$	$30 \% \pm 4 \%$	$20 \% \pm 3 \%$

Tabelle 2

Rekalzifizierungszeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1	61	10	--
2	--	20	40
3	11	--	22
4	10	16	19
5	29	18	7
6	82	80	31
7	62	24	18
8	23	53	68
9	47	--	--
10	10	51	9
11	--	30	6
12	23	10	40
13	2	21	30
14	15	16	20
15	37	8	17
16	14	9	2
17	13	17	9
18	24	10	13
19	47	21	15
20	3	43	30
21	2	6	13
22	--	1	2
23	6	--	--
24	11	10	12
25	21	14	16
26	12	10	1
27	--	22	24
28	9	19	10
29	5	6	2
30	7	10	3
31	14	11	14
32	23	15	18
33	10	8	27
34	--	17	11
	<u>23 % ± 5 %</u>	<u>24 % ± 4 %</u>	<u>19 % ± 3 %</u>

Tabelle 3

Prothrombin-Verbrauchszeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1.	2	21	3
2	7	14	1
3	35	19	5
4	3	9	30
5	52	24	21
6	4	14	19
7	32	32	32
8	35	27	35
9	8	51	27
10	15	53	45
11	23	25	52
12	22	8	13
13	35	20	18
14	66	20	52
15	3	10	7
16	27	13	2
17	25	35	33
18	11	28	24
19	27	30	27
20	--	--	--
21	49	77	7
22	5	14	6
23	8	14	18
24	14	27	4
25	2	5	9
26	18	16	20
27	5	22	2
28	2	5	5
29	8	8	5
30	16	10	2
31	2	6	4
32	2	4	23
33	30	21	19
34	1	16	10
	$17 \% \pm 10 \%$	$30 \% \pm 2,5 \%$	$17 \% \pm 3,5 \%$

Tabelle 4

Quickzeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1	14	10	8
2	4	15	6
3	7	6	--
4	14	8	8
5	--	7	12
6	15	--	10
7	30	8	2
8	3	9	7
9	--	20	2
10	1	3	9
11	2	4	35
12	14	1	1
13	4	2	2
14	3	14	6
15	5	5	5
16	10	7	9
17	1	9	7
18	1	4	3
19	6	1	11
20	7	9	35
21	21	20	20
22	7	7	7
23	8	6	--
24	2	1	8
25	1	--	21
26	2	1	13
27	1	4	14
28	1	1	--
29	2	1	13
30	1	--	1
31	6	2	1
32	1	8	8
33	18	3	35
34	--	16	--
	$9 \% \pm 3 \%$	$6 \% \pm 1 \%$	$11 \% \pm 3 \%$

Tabelle 5

Prothrombinzeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1	4	26	7
2	5	5	5
3	4	4	8
4	28	5	11
5	5	22	5
6	7	7	7
7	--	14	14
8	5	5	11
	$8 \% \pm 3 \%$	$11 \% \pm 3 \%$	$9 \% \pm 1,5 \%$

Tabelle 6

Faktor V-Zeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1	14	31	23
2	17	4	14
3	2	4	9
4	9	4	--
5	5	7	3
6	4	2	3
7	10	7	11
8	--	19	4
	$9 \% \pm 2 \%$	$10 \% \pm 4 \%$	$9 \% \pm 2,5 \%$

Tabelle 7

Faktor VII-Zeit

Verkürzung der Gerinnungszeit in Prozent des Ausgangswertes
nach 24-, 96-, 120-stündiger Romicileinwirkung

Nr.	24-Stundenwert	96-Stundenwert	120-Stundenwert
1	20	28	36
2	11	1	10
3	4	10	17
4	2	2	34
5	6	--	7
6	8	9	9
7	4	3	6
8	4	20	7
	$7 \% \pm 2 \%$	$10 \% \pm 3,5 \%$	$15 \% \pm 4,5 \%$

Herrn Professor Dr. med. J. Ströder danke ich, daß er mir Gelegenheit gab, an seiner Klinik für meine Dissertation arbeiten zu dürfen.

Ganz besonders möchte ich Herrn Professor Dr. med. Künzler danken für die Unterstützung, die er mir während der Dauer der Arbeit gewährt hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABESHOUSE, B. S. : Thrombosis and Thrombophlebitis of the renal veins. Urol. acut. Rev. 49, 661 - 675 (1945)
2. AXTRUP, S. : The blood copper in anemias of children. Acta paediat. lat. 35, 198 - 202 (1948)
3. BARNARD, R. D. : Adequacy of Prothrombin Synthesis during Terramycin therapy. N. Y. St. J. Med. 51 : 1175 - 77 (1951)
4. BERTRAND, J. et D. QUIVY: Analys factorielle de l'action conjointe inhibiteur-Activateur sur la coagulation plasmatique. Arch. int. Pharmacodyn. 98: 193 - 209 (1954)
5. BOGI, G. and E. FERRARI: Blood coagulation in the rabbit after administration of penicillin. Arch. Sci. med. (It) 93: 275 - 80 (1952)
6. BRAUDE, A. J. , P. DAVEY and J. SIEMIENSKI: Prevention of blood coagulation by antibiotics in vitro. Proc. Soc. exp. Biol. , N. Y. 68: 160 (1953)
7. CACCIAVILLANI, B. und F. CANORA: Thromboplastische Streptomycinwirkung beim Menschen. Clin. nuova (Roma) 10: 813 - 16 (1950)
8. DE CAMP, P. T. , A. OCHSNER and M. de BAKEY: Thromboembolism in children. Ann. Surg. 133: 611 - 622 (1951)
9. DEARING, W. H. , F. D. MANN and G. M. NEEDHAM: The Prothrombin and the intestinal bacteria of patients being prepared with Terramycin for Surgery of the bowell. Proc. Mayo Clin. 27: 84 - 87 (1952)
- DEARING, W. H. and F. R. NEEDHAM: The effect of Terramycin on the intestinal bacterial flora of patients being prepared for intestinal surgery. Proc. Mayo Clin. 26: 49 - 52 (1951)
10. DIRNBERGER, P. and S. WITTE: On the behavior of the coagulating factors Prothrombin, F. VII, F. V, Antithrombin and Thrombin Inhibitor under treatment with Oxy-tetracycline. Antibiot. Ann. 55: 973-79 (1954)

11. DOLKART, R. E.,
G. de TAKATS and
B. HALPERN: Effect of Penicillin on blood clotting activity.
Proc. cent. Soc. clin. Res. 19: 71 (1946)
12. DONATELLI, L. and
A. PASQUIUCCI: Streptomycin and blood coagulation. Bull.
Soc. ital. Biol. sper. 24: 963 - 4 (1948)
13. EINOLA, S. and
L. KALLIOMÄKI: Does postoperative penicilline therapy in-
fluence the incidence of thromboembolism?
Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 43: 67 - 76 (1954)
14. ELSON, L.: Effect of Streptomycin on blood clotting time
and prothrombine-time man. Amer. J. med.
Sci. 217: 421 - 26 (1949)
15. FRIEDRICH, H. W.: Statistische und klinische Untersuchung über
den Einfluß der Antibiotica auf die Thrombo-
emboliehäufigkeit. Ärztl. Wschr. 8: 759 - 63
(1953)
16. GABLER, E.: Die Thrombopoese bei Lungentuberkulose unter
Streptomycineinwirkung. Klin. Med. Wien
7: 167 - 73 (1952)
17. GALT, J. and
R. B. HUNTER: The effect of Aureomycin on certain liver
function tests and blood coagulation. Amer. J.
med. Sci. 220: 509 - 10 (1950)
18. HAMBURGER, R.: Die Behandlung der Toxikosen des Säuglings
mit Coliserum. Jb. Kinderheilk. 93: 25 (1920)
19. HERTFORD, R. A. and
S. STANDARD: Oral streptomycin in surgery of the large
bowel. Production of secondary hypopro-
thrombinaemia. Ann. Surg. 128: 987 - 92 (1948)
20. HINES, L. E. and
D. L. KESSLER: The effect of penicillin on heparintolerance.
J. amer. med. Ass. 128: 794 - 96 (1945)
21. HUTINEL, V.: Contribution à L' étude des Troubles de la
Circulation Veinense chez L'enfant et en Parti-
culier chez le Nouveau-Né, Jenis V. Adrien Dela-
haye et Co, (1877)
22. INGRAM, G. L. C. and
P. ARMITAGE: The effect of penicillin and of streptomycin
on blood coagulation in normal subjects.
J. Pharm. Pharmacol. 4: 1047 - 61 (1952)
23. INNERFIELD, J.,
A. ANGRIS, J. W. BEN-
JAMIN and L. A. KANEGIES: Effect of aureomycin in blood coagulation
time, globulin and prothrombinactivity. Amer.
J. Physiol. 166: 578 - 83 (1951)

24. JUCH, E. : In vitro influence of penicillin on blood coagulation. Z. Ges. inn. Med. 7: 286 - 7 (1952)
25. KNEPPER, R. : Ist die Thromboembolie überwunden? Med. Welt 1404 - 06 (1951)
26. KRISTENSON, A. : The effect of chemotherapeutics and antibiotics of the coagulation of blood. Acta tuberc. scand. 25: 182 - 89 (1951)
27. KÜNZER, W., E. AMBS und D. SCHNEIDER: Antibiotica und Reduktionssysteme menschl. Erythrozyten. Klin. Wschr. 31: 715 (1953)
28. LASSER, R. P., M. VERSAKOS and L. LOEWE: The influence of aureomycin on human coagulability. Ann. 1: 233 - 35 (1950)
29. LEWIS, J. H. : Effect of penicillin on blood coagulation. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 63: 538 - 40 (1946)
30. LEWITUS, Z. A. : Prothrombinopenic effect of penicillin. Arch. intern. Med. 82: 628 (1948)
31. LINDNER, F. : Nebenwirkungen der Antibiotica in der Chirurgie. Chirurg. 26: 7 (1955)
32. LONG, P. H. : Antibiotica and blood coagulation. J. amer. med. Ass. 142: 49 - 50 (1950)
33. MACHT, D. J. : Thromboplastic properties of penicillin and streptomycin. Science 105: 313 - 14 (1947)
34. MACHT, D. J. and R. FARKAS: Aureomycin and blood coagulation. Science 110: 305- 06 (1949)
35. MACHT, D. J. and M. OSTRO: Thromboplastic studies on haemophilia. Science 103: 402 (1946)
36. MARBET, R. und A. WINTERSTEIN: Sonderhefte der Deutschen Hoffmann-La Roche, Werkszeitung.
37. MATIS, P. : 11. Hamburger Symposium über Thrombose und Embolie. März (1957)
38. MATIS, P. und J. SCHEELE: Zur Frage der Wechselbeziehungen zwischen antibiotischer und antithrombotischer Therapie. Medizinische (1957)

39. MATIS, P. und W. MAYER: Wechselbeziehungen zwischen antibiotischer und gerinnungshemmender Therapie in: Jürgens/Norpoth: Thrombose, Embolie und Herzinfarkt - Pathogenese und Therapie. Symposium Essen, F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1958)
40. MENGHINI, G.: Aureomicina e coagulazione del sangue. Bull. Soc. ital. Biol. sper. 26: 1281 - 83 (1950)
41. MILLER, M.A. and H.E. BASS: The effect of antibiotic drugs on blood clotting: Clinical observations and a resume of recent literature. N.Y.St. J. Med. 52: 1423 - 25 (1952)
42. MLCZUCH, F. und H. VINAZZER: Das Verhalten der Antibiotica bei der Blutgerinnung. Wien. Z. inn. Med. 34: 187-94 (1953)
43. MOLDAVSKY, L.F., W.B. HASSELBROOK and G.D. CATENO: Studies on mechanism of penicillin action, penicillin effect on blood coagulation. Science 102: 38 - 40 (1945)
44. NAEGELI, T.H. und P. MATIS: Die Thromboembolische Krankheit. Ergebn. Chir. Orthop. 38: 1 - 93 (1953)
45. OCHSNER, A. and M.E. de BAKEY: Treatment of postoperative thrombosis and its Sequelae. read before. XIII Congress of the intern. Soc. of Surg. New Orleans. Oct: 10 - 15 (1949)
46. PARKER, J.W. and L.T. WRIGHT: The effect of terramycin and aureomycin on blood coagulation. Science 116: 282 - 84 (1952)
47. PELZ, M.D.: Penicillin as a blood coagulant. Corr. J. amer. med. Ass. 133: 800 (1947) und 134: 207 (1947)
48. QUIVY, A.: Antibiotiques et coagulation plasmatique chez le chien. C.R. Soc. Biol. 146: 1954 - 56 (1952)
49. ROCCO, B. und G. COLLINI: Influenza della penicillina sull'emocoagulazione. G. ital. Chir. 9: 35 - 41 (1953)
50. SARTORI, C.: Über den Einfluß verschiedener Antibiotica auf die Blutgerinnung. Medizinische 29: 1026 (1955)
51. SARTORI, C.: Erythromycin und Blutgerinnung. Medizinische 49: 1758 (1956)

52. SCARRONE, L.A.,
D.F. BECK and
I.S. WRIGHT: A comparative evaluation of Tromexan and
Dicumarol in the treatment of thromboembo-
lic conditions based on experience with 54 pa-
tients. *Circulation* VI: 489 - 514 (1952)
53. SEGAGNI, E. and
E. ARDITI: Influence of penicillin and streptomycin on
the blood coagulation of children. *Minerva
pediat.* 7: 379 - 93 (1955)
54. SHAPSE, J.B. and
L.T. WRIGHT: Effect of aureomycin on the clotting time of
blood. *Ann.* 1: 306 - 11 (1950)
55. SOROFF, H. and
S. ROSENAK: Effect of aureomycin on the clotting time of
blood. *N.Y.St. J. Med.* 54: 93 (1954)
56. STAEMMLER, M. und
P. WILHELMS: Thrombose und Embolie als Todesursachen.
Medizinische 51: 1639 - 1642 (1953)
57. STRÖDER, J. und
W. KÜNZER: Gerinnungsstudien bei infektiös-kranken Kin-
dern. *Klin. Wschr.* 33: 909 - 10 (1955)
58. STRÖDER, J., W. KÜN-
ZER und K. HERTFELDER: Gerinnungsstudien bei Kindern. *Ann. paediat.*
188: 220 (1957)
59. STRÖDER, J. und
K. SIMON: Der pharmakodynamische Streptomycineffekt
am Darm. *Arch. Kinderheilk.* 137: 236 (1949)
60. TRIANTAPHYLLOPOULOS, Lack of influence of penicillin on blood coa-
D.C. and B.A. WAISBREN: gulation. *Arch. intern. Med.* 90: 653 (1952)
61. TSEVRENIS, H. et
A. KARALI: Action des antibiotiques et de la cortisone
sur la coagulation du sang. *Rev. Hémat.* 8:
263 - 72 (1953)
62. WAISBREN, B.A. and
D. GLICK: Effect of aureomycin on heparinconcentration
and clotting time of human blood. *Proc. Soc.
exp. Biol. N. Y.* 75: 476 - 77 (1950)
63. WEINER, M., K. ZELT-
MACHER and Effect of penicillin upon coagulability of blood.
S. SHAPIRO: *Exp. Med. Surg.* 6: 181 - 88 (1949)
- 63a. WHITEHILL, A.R.,
J.J. OLESON and Proc. Soc. exper. Biol. N. Y. 74: 11 (1951)
B.L. HUTCHINGS:
64. WITTE, S., H. BÜNTE
und K. H. KIMBEL: Untersuchungen über enterale Antibiose bei
der Ratte. Veränderungen der Blutgerinnungs-
faktoren durch Tetracyclinderivate. *Z. exper.
Med.* 127: 160 - 67 (1956)

65. WRIGHT, I. S. : The Pathogenesis and treatment of thrombo-
 sis. *Circulation* V: 161 (1952)
66. WRIGHT, H. P. and The effect of diet upon the response to oral
 M. HAYDN: anticoagulants. *J. clin. Path.* 8: 65 - 68 (1955)
67. ZAHNERT, R. : Der Einfluß von Penicillin und Streptomycin
 auf die 2. Phase der Blutgerinnung. (Throm-
 binbildung). *Z. ges. inn. Med.* 11: 1140 - 43
 (1956)

Lebenslauf

Ich Barbara Beck wurde am 8. Februar 1932 als Tochter des Kaufmannes Hans Beck und seiner Frau Charlotte, geb. Salchert, in Berlin geboren. Von 1938 bis 1942 besuchte ich die Volksschule. Von 1943 bis 1952 die Oberschule in Berlin, wo ich auch das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1952 begann ich Sport zu studieren. 1953 begann ich in München mit dem Medizinstudium und legte im Wintersemester 1955/56 in Innsbruck das Physikum ab. Die weiteren klinischen Semester habe ich in Innsbruck, Freiburg, Berlin und Würzburg belegt.

Im Sommersemester 1959 habe ich an der Universität München mein Staatsexamen bestanden.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Barbara Beck

